



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
ATTORNEY DOCKET NO. 050499/0101308

#19  
TECH CENTER 1600/2900

NOV 05 2002

RECEIVED

Applicant: Shunichi SOMA et al.  
Title: ORTHODONTIC REMEDIES CONTAINING PTH  
Appl. No.: 09/344,382  
Filing Date: 06/25/1999  
Examiner: David S. Romeo  
Art Unit: 1647

**CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY**

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of said original foreign application:

Japanese Patent Application No. 8 350152 filed December 27, 1996.

Respectfully submitted,

October 31, 2002  
Date

FOLEY & LARDNER  
Washington Harbour  
3000 K Street, N.W., Suite 500  
Washington, D.C. 20007-5109  
Telephone: (202) 672-5300  
Facsimile: (202) 672-5399

  
Matthew E. Mulkeen  
Agent for Applicants  
Registration No. 44,250



日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

RECEIVED  
NOV 05 2002  
TECH CENTER 1600/2900

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1 9 9 6 年 1 2 月 2 7 日

出 願 番 号  
Application Number:

平成 8 年特許願第 3 5 0 1 5 2 号

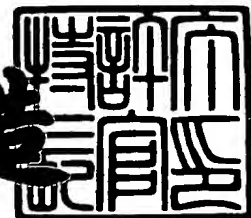
出 願 人  
Applicant (s):

中外製薬株式会社

2 0 0 1 年 3 月 2 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特 2 0 0 1 - 3 0 1 3 9 5 0

【書類名】 特許願

【整理番号】 962172

【提出日】 平成 8年12月27日

【あて先】 特許庁長官 荒井 寿光 殿

【国際特許分類】 A61K 37/02

【発明の名称】 P T Hを含有する矯正歯科治療剤

【請求項の数】 20

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区塚本2-22-16-403

【氏名】 相馬 俊一

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府箕面市粟生新家4-6-10-606

【氏名】 岩本 容泰

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県生駒市真弓南2-1-7

【氏名】 栗栖 浩二郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社  
社内

【氏名】 樋口 義信

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代表者】 永山 治

【代理人】

【識別番号】 100027707

【弁理士】

【氏名又は名称】 湯浅 恭三

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100089705

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100071124

【弁理士】

【氏名又は名称】 今井 庄亮

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠弐

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100075236

【弁理士】

【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【電話番号】 03-3270-6641

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013228

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9504170

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 PTHを含有する矯正歯科治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘導体の1種または2種以上を有効成分として含有する矯正歯科治療剤。

【請求項2】 副甲状腺ホルモン（PTH）がヒトPTH（1-84）であることを特徴とする請求項1記載の矯正歯科治療剤。

【請求項3】 実質的に純粋なヒトPTH（1-84）を含有する請求項2記載の矯正歯科治療剤。

【請求項4】 ヒトPTH（1-84）が組換えヒトPTH（1-84）である請求項2または3記載の矯正歯科治療剤。

【請求項5】 PTH誘導体がヒトPTH（1-34）であることを特徴とする請求項1記載の矯正歯科治療剤。

【請求項6】 実質的に純粋なヒトPTH（1-34）を含有する請求項5記載の矯正歯科治療剤。

【請求項7】 ヒトPTH（1-34）が組換えヒトPTH（1-34）である請求項5または6記載の矯正歯科治療剤。

【請求項8】 副甲状腺ホルモン（PTH）を有効成分として含有することを特徴とする請求項1記載の矯正歯科治療剤。

【請求項9】 副甲状腺ホルモン（PTH）がヒトPTH（1-84）であることを特徴とする請求項8記載の矯正歯科治療剤。

【請求項10】 実質的に純粋なヒトPTH（1-84）を含有する請求項9記載の矯正歯科治療剤。

【請求項11】 ヒトPTH（1-84）が組換えヒトPTH（1-84）である請求項9または10記載の矯正歯科治療剤。

【請求項12】 副甲状腺ホルモン（PTH）誘導体を有効成分として含有することを特徴とする請求項1記載の矯正歯科治療剤。

【請求項13】 副甲状腺ホルモン（PTH）誘導体がヒトPTH（1-34）であることを特徴とする請求項12記載の矯正歯科治療剤。

【請求項14】 実質的に純粋なヒトPTH（1-34）を含有する請求項13記載の矯正歯科治療剤。

【請求項15】 ヒトPTH（1-34）が組換えヒトPTH（1-34）である請求項13または14記載の矯正歯科治療剤。

【請求項16】 副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘導体の1種または2種以上を有効成分として含有する歯科用組成物。

【請求項17】 副甲状腺ホルモン（PTH）がヒトPTH（1-84）であることを特徴とする請求項16記載の歯科用組成物。

【請求項18】 副甲状腺ホルモン（PTH）がヒトPTH（1-34）であることを特徴とする請求項16記載の歯科用組成物。

【請求項19】 有効量の副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘導体の1種または2種以上を持続的に投与することを特徴とするPTH非侵襲性製剤。

【請求項20】 PTH非侵襲性製剤が請求項16記載の歯科用組成物である請求項19記載のPTH非侵襲性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘導体を有効成分として含有する矯正歯科治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

副甲状腺ホルモン（PTH）は骨代謝における重要なホルモンの一つとして知られている。従来、PTHの骨に対する作用は数多く報告されている。歯科矯正臨床において、歯の移動は歯に加えられた機械的力による骨のリモデリングの増進と考えられている。組織学的には、機械的力に対する歯槽骨のこの適応は、歯周組織の圧迫側における骨吸収の増大および歯周組織の緊張側における骨形成の増大として立証されている。歯周組織における機械的力に対するこれらの組織変化は緊張仮説（tension hypothesis）（Oppenheim

、1911) によって説明されてきたが、機械的力に対する細胞応答の厳密な機構は明らかではない (Sandy、FarnsdaleおよびMeikle、1993)。

#### 【0003】

歯の移動時における骨の代謝回転 (bone turnover) の増大は歯列矯正における歯の移動に関して重要であると考えられてきた。その理由は、代謝回転の増大によって治療期間が短縮されるからである。PGE<sub>1</sub> (Yamasaki, MiuraおよびSuda, 1980; Lee, 1990)、PGE<sub>2</sub> (Yamasaki, MiuraおよびSuda, 1980; Chaoら, 1988) および1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (CollinsおよびSinclair, 1988; Takanô-Yamamotoら, 1992) のような化学物質の局所投与、あるいはPGE<sub>1</sub> (Leeら, 1988) の全身投与は歯の実験的移動において骨吸収を高めることが報告されている。

#### 【0004】

副甲状腺ホルモン (PTH) が骨のリモデリングにおける必須の全身性因子の一つであることは周知である。インビボ (in vivo) におけるPTHの間欠的注射は卵巣摘出 (OVX) ラット (Hockら, 1988; Liuら, 1991; Ibbotson, 1992) または健常ラット (HockおよびGera, 1992; Dobnig, 1995) における骨質量の増大をもたらす。したがって、骨形成刺激はインビボにおけるPTHの拍動性分泌の生理学的役割の一つと見なされている。これとは反対に、PTHの継続的注入を受けた上皮小体摘出ラット (Kitazawaら, 1991) または健常犬 (Mallucheら, 1982) の骨形態計測は、骨形成と骨吸収の同時的増大を示したが、骨質量の正味の増大を示さなかった。種々のインビボ研究から得られたデータによれば、破骨細胞形成 (Takahashiら, 1988; Kuriharaら, 1991) および骨芽細胞の増殖 (Somjenら, 1990) の双方がPTHによって刺激されることが示されている。また、歯周組織はPTH投与により全身的影響を受けるために、歯根膜のアルカリホスファターゼ反応および破骨細胞の分布が非投与群の所見とは異なった様相を呈することが報告されている (出口敏



雄、日本矯正歯科学会雑誌、Vol. 28, No. 1, 1969、第1頁～第7頁）。

【0005】

歯科矯正臨床の歯の移動に関連する骨リモデリングにおけるPTHの役割については、歯の実験的移動中に圧迫側の破骨細胞の誘導が上皮小体抽出によって完全に抑制され、上皮小体抽出物の注射によって回復されたことが先の報告によって証明されている（Kamata, 1972）。この事実は、歯の実験的移動における破骨細胞の形成においてPTHが重要な役割を果たしていることを示している。しかし、歯科矯正の臨床の場合におけるPTHの実際的な適用に関してはこれまで全く明らかにされていなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、歯科矯正臨床において実際に利用可能で有効な矯正歯科治療剤を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、歯科矯正における歯の移動が副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘導体の1種または2種以上を投与することによって増大することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。すなわち、本発明は、副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘導体の1種または2種以上を有効成分として含有する矯正歯科治療剤に関する。また、本発明は、ヒトPTH（1-84）またはその誘導体の1種または2種以上を有効成分として含有する矯正歯科治療剤に関する。さらに、本発明は、ヒトPTH（1-34）またはその誘導体の1種または2種以上を有効成分として含有する矯正歯科治療剤に関する。さらに加えて、本発明は、副甲状腺ホルモン（PTH）を有効成分として含有することを特徴とする矯正歯科治療剤に関する。さらに、本発明は、ヒトPTH（1-84）を有効成分として含有する矯正歯科治療剤に関する。さらに、本発明は、ヒトPTH（1-34）を有効成分として含有する矯正歯科治療剤に関する。さらに加えて、本発明は、副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘

導体の1種または2種以上を有効成分として含有する歯科用組成物に関する。またさらに、本発明は、有効量の副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘導体の1種または2種以上を持続的に投与することを特徴とするPTH非侵襲性製剤に関する。

【0008】

なお、本願明細書中において「矯正歯科」と「歯科矯正」とは互いに交換可能な用語として使用されている。

【0009】

また、本願発明において「矯正歯科治療剤」とは、歯、上顎および／または下顎における異常を矯正するために用いる薬剤を意味する。本願発明の矯正歯科治療剤は、好ましくは、歯列を矯正するための薬剤、すなわち、歯列矯正治療剤として用いられる。本発明において、「歯列矯正治療剤」とは、歯間距離の異常または歯の位置異常（唇（頬）側または舌側転移）によって歯列不正、すなわち、歯列弓の形態の異常をきたしている場合に、異常のある特定の歯もしくはすべての歯を正常な位置に移動し固定することによって歯列弓を正常な形態にするために使用する薬剤を意味する。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明における副甲状腺ホルモン（PTH）とは、天然型のPTH、遺伝子工学的手法で製造された組換えPTH、化学的に合成されたPTHを包含し、好ましい例としては、84アミノ酸残基より成るヒトPTH（ヒトPTH（1-84））、特に遺伝子工学的手法で製造された組換えヒトPTH（1-84）が挙げられる。またPTH誘導体とは、前記のPTHの部分ペプチドや、PTHそのものあるいはその部分ペプチドの構成アミノ酸を一部他のアミノ酸に置換したもの、PTHそのものあるいはその部分ペプチドの構成アミノ酸の一部を欠失したもの、およびPTHそのものあるいはその部分ペプチドに1種以上のアミノ酸を付加したペプチドなどで同様の活性を有するすべてのペプチドを意味する。PTHの部分ペプチドとしては、たとえばヒトPTH（1-34）、ヒトPTH（1-64）、ヒトPTH（35-84）、ウシPTH（1-34）などがあげられる

。PTH (1-34) とはPTHのN末端から34番めのアミノ酸までの34個のアミノ酸からなるPTHの部分ペプチドを示す。好ましいPTHの部分ペプチドの例としては、34アミノ酸残基より成るヒトPTH (ヒトPTH (1-34))、特に遺伝子工学的手法で製造された組換えヒトPTH (1-34) が挙げられる。

【0011】

また、アミノ酸置換の好ましい例としては、8位における構成アミノ酸のロイシンやノルロイシンへの置換、18位における構成アミノ酸のロイシンやノルロイシンへの置換、34位における構成アミノ酸のチロシンへの置換などがあげられる。

【0012】

本発明で矯正歯科治療剤、歯科用組成物あるいはPTH非侵襲性製剤として用いられる副甲状腺ホルモン (PTH) またはPTH誘導体の好ましい例としては、ヒトPTH (1-84)、ヒトPTH (1-34)、ヒトPTH (1-38)、ヒトPTH (1-37)、ヒトPTH (1-34) -NH<sub>2</sub>などがあげられ、さらに好ましくはヒトPTH (1-84)、ヒトPTH (1-34) であり、最も好ましいものとしてヒトPTH (1-34) があげられる。

【0013】

本発明で矯正歯科治療剤、歯科用組成物あるいはPTH非侵襲性製剤として用いられる副甲状腺ホルモン (PTH) またはPTH誘導体の純度は必ずしも100%である必要はなく、これらの副甲状腺ホルモン (PTH) またはPTH誘導体は実質的に純粋であればよい。本願発明において、実質的に純粋とは、少なくともHPLCにて単一ピークを示すように精製されたものであり、好ましくは、更に、SDS-DAGE、キャピラリー電気泳動等の手法を組み合わせることで単一であることが確認されたものを意味する。かかるPTH類は特開平6-87897号公報に記載された方法を用いて、あるいは、特表平4-505259号公報およびJ. Biol. Chem., 265, 15854 (1990) に記載された方法またはそれらの改良法を用いても製造、確認することができる。

## 【0014】

本発明の薬剤の剤形としてはペプチドの通常の製剤方法により製造される注射剤（たとえば液剤、凍乾製剤など）の他に、例えばマイクロカプセルへの封入あるいはゲル状のシートに含ませるなど局所化および遅効性を期待した剤形も可能である。製剤化の際には、製薬学的に許容しうる補助成分を添加することができる。また、血中半減期の増大をねらってポリエチレングリコールで修飾した製剤も可能である。好ましくは、非侵襲性の製剤である。

## 【0015】

この補助成分としては、基剤、安定剤、防腐剤、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、溶解剤、溶解補助剤、滑沢剤、矯味剤、着色剤、芳香剤、無痛化剤、賦形剤、結合剤、粘稠剤、緩衝剤などがあげられ、具体的には、たとえば、炭酸カルシウム、乳糖、蔗糖、ソルビット、マンニトール、デンプン、アミロペクチン、セルロース誘導体、ゼラチン、カカオ脂、注射用蒸留水、塩化ナトリウム水溶液、リンゲル液、グルコース溶液、ヒト血清アルブミンなどがあげられる。

## 【0016】

これらの補助成分を利用して、本発明の薬剤を調整するに際しては、たとえば、医薬品添加物一覧表（財団法人東京医薬品工業協会医事法規委員会及び大阪医薬品工業協会医事法規研究委員会発行）にあるごとく、当該補助成分を適宜選択し、使用すればよい。また、補助成分の使用量は、製剤学的に許容されうる範囲内において、剤形などに応じ、適宜選択すればよい。

## 【0017】

本発明の薬剤の投与方法は、局所投与でも全身投与でも行い得る。特に、特定の歯（例えば、前歯）のみを移動させたい場合には局所投与方法が優れている。局所投与としては、局所への持続的投与が望ましい。局所への持続的投与方法としては、徐放性基剤を用いてPTHを局所へ注入するか、あるいは粘膜表面から持続的に吸収させる方法が好ましい。徐放性基剤の具体例としては、粘膜下あるいは骨膜下への直接注入として、（１）コラーゲンペレット、（２）ポリ乳酸基剤、（３）ヒドロキシアパタイトセメント（hydroxyapatite cement）、（４）アルギン酸ゲル、等が挙げられる。また、粘膜表面からは貼付

剤として吸収させることもできる。一方、全身投与法の有利な点としては、投与方法を工夫すれば侵襲なしにPTHを投与できることが挙げられる。好ましい全身投与法の例として、皮下投与、静脈内投与、鼻腔内投与、経肺投与などによる全身投与などが挙げられる。なお、全ての歯を速く移動したい場合には、広範な範囲に局所投与するよりも、全身投与法の法が簡便で優れていると考えられる。

## 【0018】

投与期間は、歯の移動および移動した歯槽骨の固定に必要な期間を原則とし、病因に応じて臨床医の判断により決定される。投与頻度は、月1回投与から連日投与が可能であり、好ましくは1回/2週から5回/週程度もしくは連日投与である。特に、持続的投与が好ましい。

## 【0019】

本発明のPTHの投与量は、歯の移動距離、歯の種類、移動する歯の個数などにより異なるが、全身投与では体重1kgあたり1 $\mu$ gから1000 $\mu$ g程度であり、好ましくは体重1kgあたり5 $\mu$ gから200 $\mu$ gである。

## 【0020】

## 【実施例】

以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって制限されるものではない。

## 【0021】

使用材料：実施例で使用した動物および薬品の種類および入手先は以下の通りである。雄性Wisterラット(350-400g)はオリエンタル酵母工業株式会社(東京)から入手した。組換えヒトPTH(1-84)は、特表平4-505259号公報およびJ. Biol. Chem. 265, 15854(1990)に記載された方法の改良法を用いて製造されたものである。浸透ポンプ(Alzet 2ML1)はAlza社(パロアルト、カルフォルニア州、米国)から購入した。ツイーン80(Tween-80)は和光純薬株式会社(東京)から購入した。歯科矯正用弾性バンド(Quick-Stick, A-1)はUnitek社(モンロピア、カルフォルニア州、米国)から購入した。

## 【0022】

歯の実験的移動方法：歯と歯の間に弾性バンド（ゴム）を挿入する方法と矯正用閉鎖コイルバネ（closed coil spring）を用いる方法とがある。閉鎖コイルバネは株式会社トミーインターナショナルの超弾性Ni-Ti製（Sent alloy closed coil spring, light, 509-21）で、初期有効長3mmから15mmまで伸長させても約90gの牽引力がほぼ一定に得られる。したがって、従来のバネのように伸展量に比例して牽引力が強くなることがない。このことは初期伸展量を大きくして歯に装着すれば、歯の移動量に関わらず一定の力が働くことを意味する。臼歯間にゴムを挿入する方法では、挿入直後には極めて大きな力が作用するが、歯が0.5mmも移動すると、ほとんど力が作用しなくなる。したがって、短期的な歯の移動実験には弾性バンド（ゴム）を挿入する方法でも閉鎖コイルバネで伸展する方法でも利用できるが、長期の歯の移動実験には閉鎖コイルバネで伸展する方法が適しているといえる。以下に述べる実施例においては弾性バンド（ゴム）を挿入する方法を採用した。

## 【0023】

実験1：歯の実験的移動に及ぼすPTH注入の用量依存効果

18匹のラットを1つの対照群と3つのPTH注入群に分けた（対照群として6匹のラット、3つの注入群の各々に4匹のラットを使用した）。0.05%のツイーン80を含むクエン酸緩衝食塩水に溶解したPTHを浸透ポンプに入れた。この浸透ポンプはエーテル麻酔下のラットの後頸部領域に埋設した。ラットに対しては、1、3および10 $\mu$ g/100g/日の量のPTHを連続的に注入し、標準的なペレット飼料（オリエンタル酵母工業株式会社製）を与えた。対照群のラットに対しては、賦形剤のみを投与した。埋設後48時間して、図1の（A）に示すとおり、WongおよびRothblatt法（1954）に従い、エーテル麻酔下のラットの右側の上顎第一臼歯および第二臼歯（M<sub>1</sub>およびM<sub>2</sub>）の間に一片の弾性バンド（厚さ0.8mm）を挿入した。歯間分離の3日目にエーテル吸入によりラットを屠殺した。上顎部を切開した後、50、100および150 $\mu$ mの厚さを有するコンタクトゲージ（サンデンタル社製、大阪）を組み

合わせて用いることにより $M_1$ と $M_2$ の隣接面間距離を測定した(図1(B)および(C))。対照群の方は $50\mu\text{m}$ のコンタクトゲージを $M_1$ と $M_2$ の間に挿入することができたので、歯間分離距離は各々測定した直径値から $50\mu\text{m}$ を差し引くことにより求めた。結果を図2に示す。図2から注入量が $10\mu\text{g}/100\text{g}$ /日である場合に、最も効果的であることが分かる。上顎は4%パラホルムアルデヒド中で固定し、4%ギ酸中で脱灰し、そしてパラフィン中に埋め込んだ。それらは厚さ $8\mu\text{m}$ の連続した近遠心の切片に切り離され、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色した。すべての組織学的検査は $M_1$ の根間中隔の圧迫側で行い、その部分の $300\times 700\mu\text{m}^2$ の面積の領域における破骨細胞の数を数えた(図1(C))。破骨細胞は大きな多核細胞であり、エオシンで染色され、骨表面に近接して位置していることを基準としてその数を計測した。対照群と実験群との統計学的差異をWilcoxon rank-sum検定によって評価した。すべての結果を平均 $\pm$ SEMとして表した。0.05未満のP値を統計学的に有意であると見なした。

#### 【0024】

#### 実験2：歯の実験的移動に及ぼすPTH注入の効果の経時変化

32匹のラットを16匹ずつ2つの実験群に分けた。実験1における歯間分離の結果から $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ の投与量が最も効果的であることが分かったので、これらのラットに $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ の割合でPTH注入を施した。対照群のラットに対しては、賦形剤のみを投与した。浸透ポンプ埋設後2日して、各々のラットの右側にある $M_1$ と $M_2$ の間に弾性バンドを挿入した。歯間分離の0、1、3および5日目に(PTH注入の2、3、5および7日目に)、それぞれラットを屠殺した。引き続いて実験1における場合と同じ操作を行った。

#### 【0025】

#### 結果

##### 1. 弾性バンドによる分離に及ぼすPTH(1-84)の注入の効果：

図2は、歯間分離に及ぼすPTH注入の用量依存効果を示す。これまで多くの論文に報告されているように、この弾性バンドを3日間挿入すると $M_1$ と $M_2$ の間における歯間分離が引き起こされた。 $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ の割合でPTHを

注入されたラットは、対照のラットを比較すると、 $M_1$ と $M_2$ 間の距離の顕著な増大を示した。図3は、歯間分離に及ぼす $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ の割合でPTHを注入した場合の効果の経時変化を示す。1日目および2日目においてはコントロール群のラットとPTH処理したラットとの間に有意な差はなかったが、3日目には分離した距離が有意に増大した。歯間分離の5日目にPTH処理したラットでは分離はほぼ限界量となっているように思われた。PTH処理したラットにおいて5日目には歯と弾性バンドとの間にほとんど摩擦を認めることができなかったため、実験を中止した。

【0026】

2. 歯周組織の圧迫側における破骨細胞の数に及ぼすPTH(1-84)の連続的注入の及ぼす効果:

図4は、歯間分離における破骨細胞の出現に及ぼすPTH注入の用量依存効果を示す。これまで多くの論文に報告されているように、この弾性バンドを3日間挿入すると歯周組織の圧迫側における破骨細胞の数が増加した。歯間分離に関する結果とは異なり、3つの実験群全てが対照群と比較して破骨細胞数の有意な増加を示した。

【0027】

図5は、圧迫側における破骨細胞の出現に及ぼす $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ のPTH注入の効果の経時変化を示す。破骨細胞の数はPTH注入により1日目より有意に増加した。コントロール群のラットとPTH処理ラットとの間で破骨細胞数の有意な差は5日目には認められなかった。

【0028】

3. PTH(1-84)の連続的注入を施されたラットにおける圧迫された歯周組織の組織学的変化:

歯間分離における圧迫された歯周組織の組織リモデリングは、 $M_1$ の近心面頰面の歯根の近心領域に集中させた。歯間分離1日目に、賦形剤で処理されたラット(コントロール群のラット)および $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ のPTHで処理されたラットのいずれにおいても圧迫領域に壊死組織が認められた。ところが、歯間分離3日目では賦形剤で処理されたラットの圧迫領域においては依然として壊



死組織が観察されたにもかかわらず、 $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ のPTHで処理されたラットの同じ領域においては壊死組織が消失した。 $1\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ および $3\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ のPTHで処理されたラットにおいては、骨吸収は賦形剤で処理されたラットに比較してより広範囲にわたっている様子であった。しかしながら、壊死組織の領域はこれら2つの群のラットにおいても認められた。

## 【0029】

### 【発明の効果】

上述のように、副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘導体は歯の移動を増大させる作用を有し、矯正歯科治療剤として有用である。

### 【図面の簡単な説明】

#### 【図1】

歯の実験的移動を行う方法を示した図である。（A）はWongおよびRothblatt法による第一臼歯と第二臼歯の間に弾性バンドを挿入する方法を示す。（B）および（C）は、コンタクトゲージを用いた歯の移動距離の測定方法を示す。

#### 【図2】

歯間分離に及ぼすPTH注入の用量依存効果を示すグラフである。

#### 【図3】

歯間分離に及ぼす $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ の割合でPTHをラットに注入した場合の効果の経時変化を示すグラフである。

#### 【図4】

歯間分離における破骨細胞の出現に及ぼすPTH注入の用量依存効果を示すグラフである。

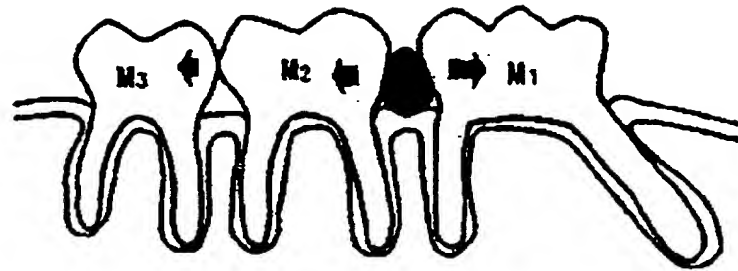
#### 【図5】

弾性バンドを第一臼歯と第二臼歯の間に挿入した場合の圧迫側における破骨細胞の出現に及ぼす $10\mu\text{g}/100\text{g}/\text{日}$ のPTH注入の効果の経時変化を示すグラフである。

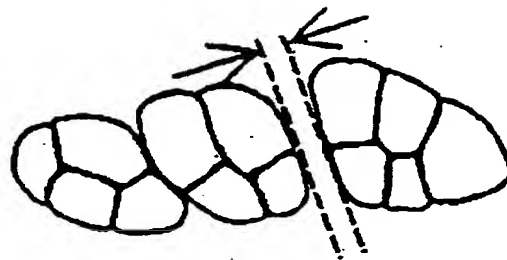
【書類名】 図面

【図1】

(A)

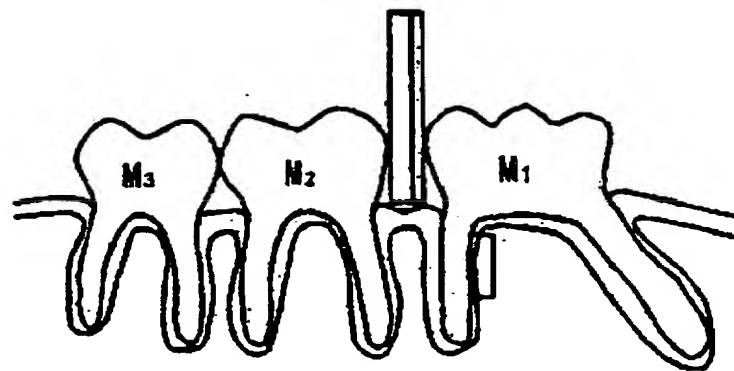


(B)

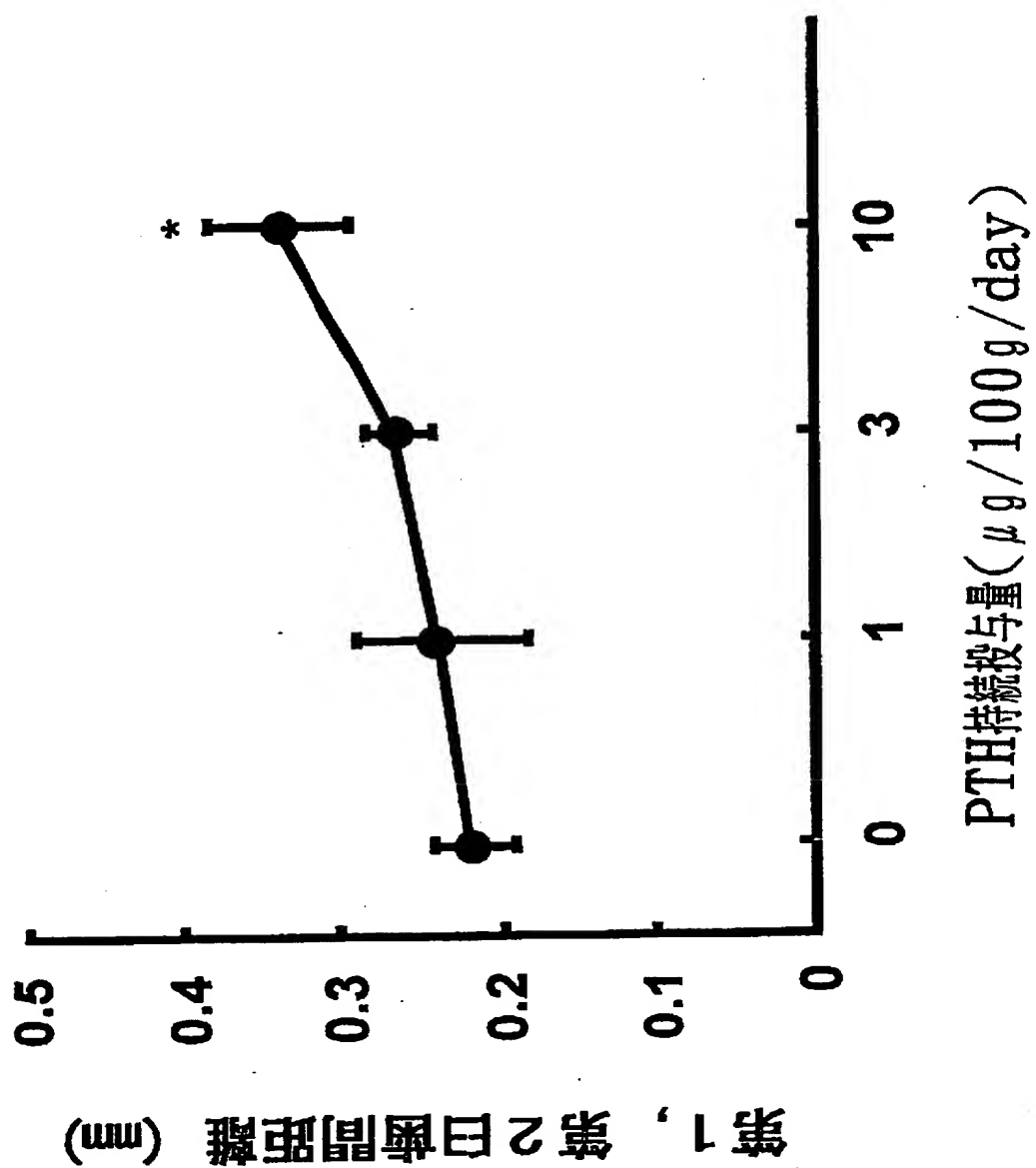


コンタクトゲージ

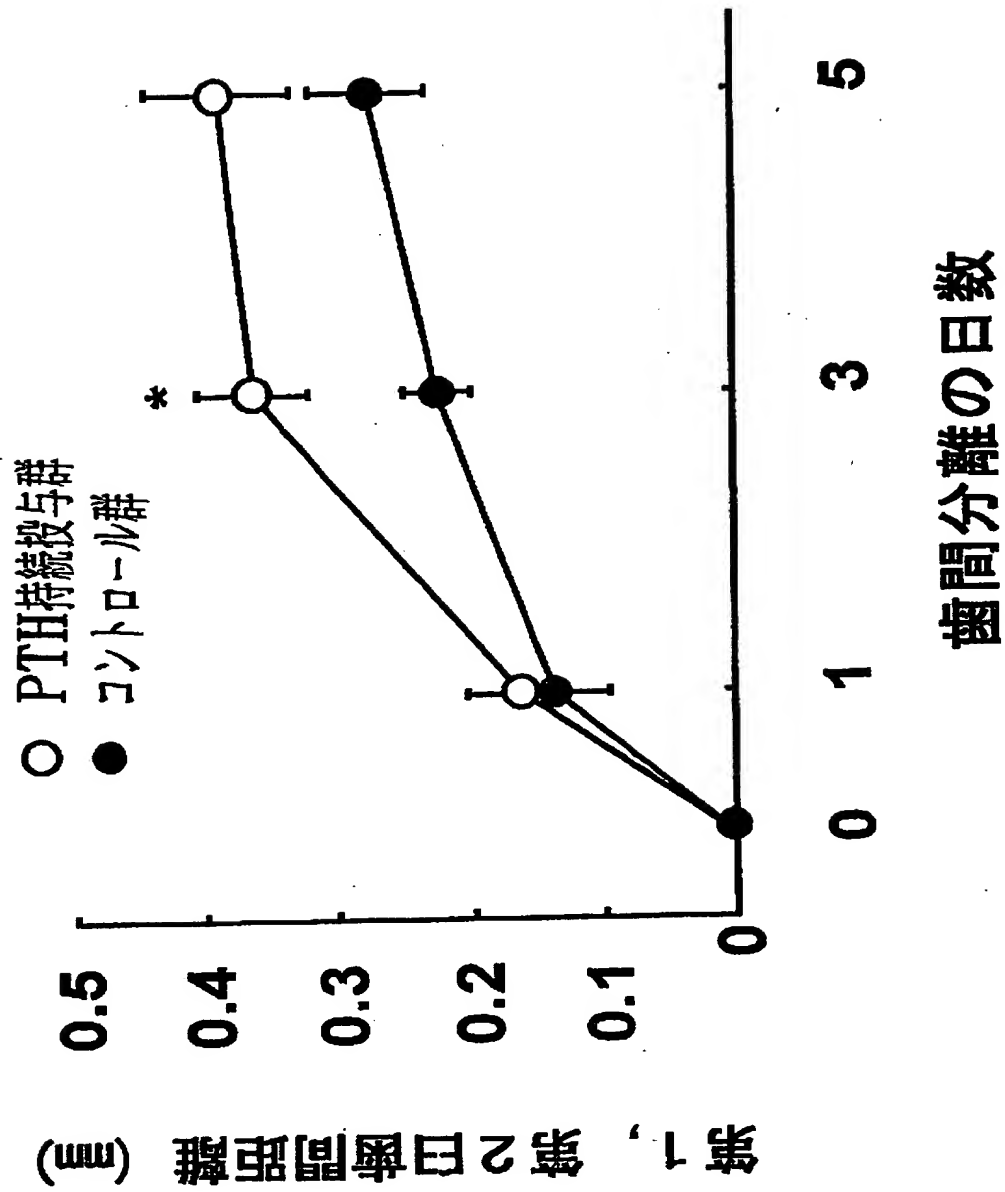
(C)



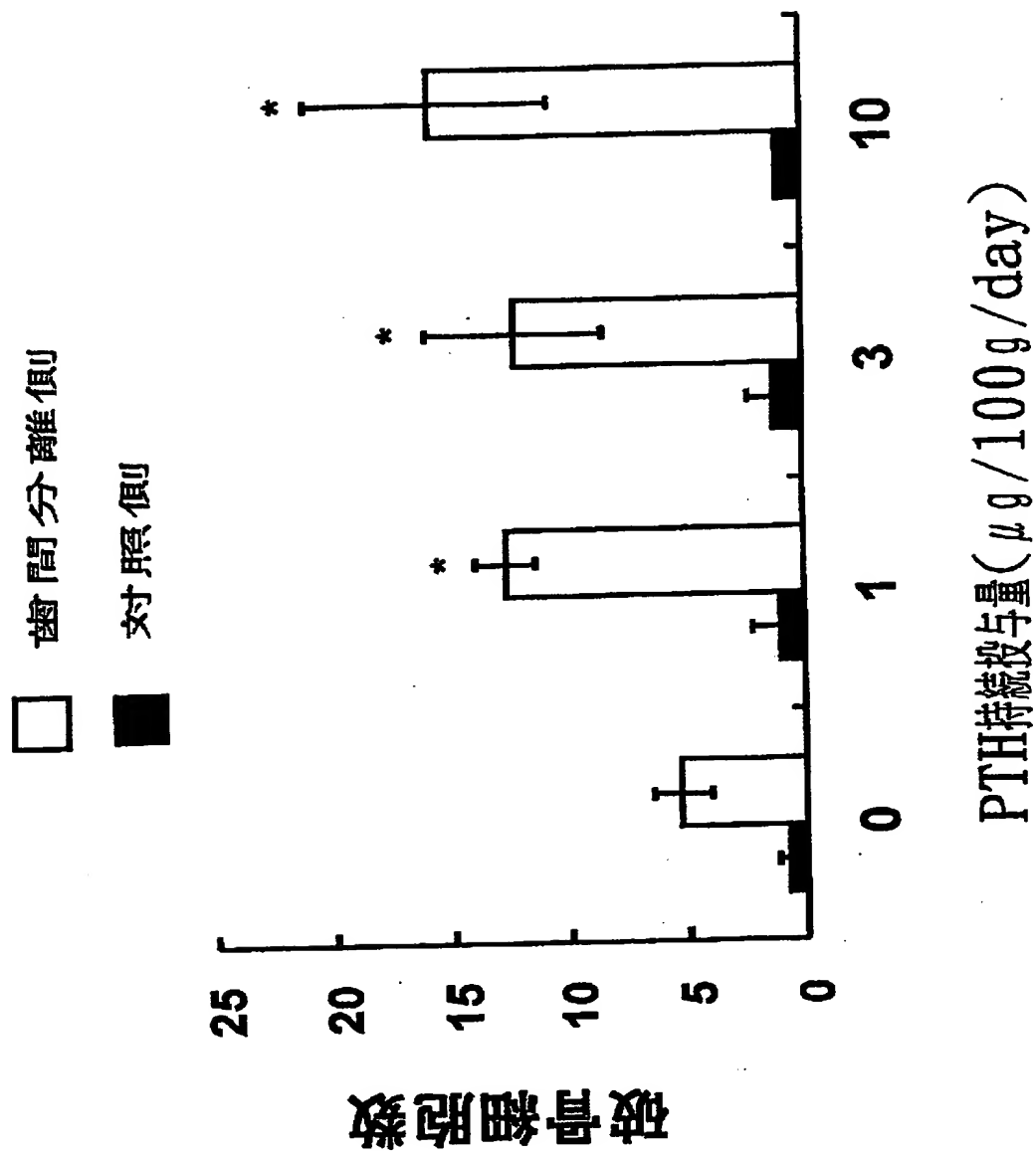
【図2】



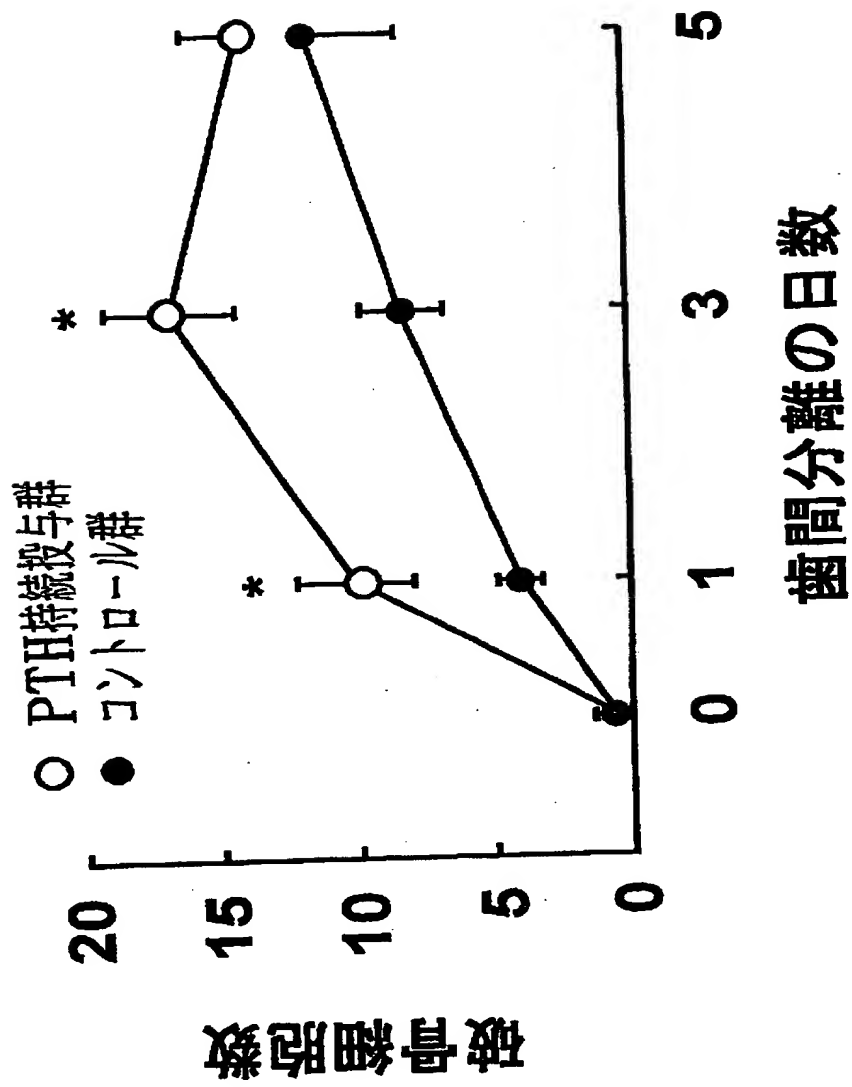
【図3】



【図4】



【図5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 臨床上有効な矯正歯科治療剤を提供すること。

【解決手段】 副甲状腺ホルモン（PTH）またはPTH誘導体の1種または2種以上を有効成分として用いる。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【住所又は居所】 東京都北区浮間5丁目5番1号

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100027707

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所

【氏名又は名称】 湯浅 恭三

【選任した代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所

【氏名又は名称】 社本 一夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100071124

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所

【氏名又は名称】 今井 庄亮

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所

【氏名又は名称】 増井 忠武

【選任した代理人】

【識別番号】 100075236

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所

【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】



【識別番号】 100096013  
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビ  
ル206区 湯浅法律特許事務所  
【氏名又は名称】 富田 博行

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003311]

1. 変更年月日 1990年 9月 5日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都北区浮間5丁目5番1号

氏 名 中外製薬株式会社